

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

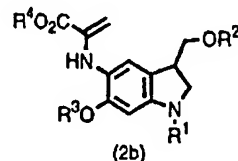
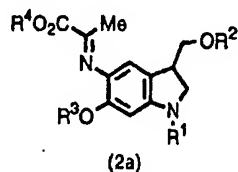
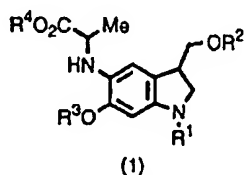


BEST AVAILABLE COPY

<b>(51) 国際特許分類</b> C07D 487/04, 209/12, A61K 31/40	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO98/12197  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年3月26日(26.03.98)		
<table border="1"><tr><td data-bbox="162 577 714 1176"><b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/02207  <b>(22) 国際出願日</b> 1997年6月26日(26.06.97)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/246097 1996年9月18日(18.09.96) JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER)(JP/JP) 〒229 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)  <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてのみ) 福田保路(FUKUDA, Yasumichi)(JP/JP) 〒329-02 栃木県小山市乙女3-21-13-202 Tochigi, (JP) 寺島孜郎(TERASHIMA, Shiro)(JP/JP) 〒156 東京都世田谷区経堂2-27-4 Tokyo, (JP)</td><td data-bbox="714 577 1266 1176"><b>(74) 代理人</b> 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書</td></tr></table>			<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/02207  <b>(22) 国際出願日</b> 1997年6月26日(26.06.97)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/246097 1996年9月18日(18.09.96) JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER)(JP/JP) 〒229 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)  <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてのみ) 福田保路(FUKUDA, Yasumichi)(JP/JP) 〒329-02 栃木県小山市乙女3-21-13-202 Tochigi, (JP) 寺島孜郎(TERASHIMA, Shiro)(JP/JP) 〒156 東京都世田谷区経堂2-27-4 Tokyo, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/02207  <b>(22) 国際出願日</b> 1997年6月26日(26.06.97)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/246097 1996年9月18日(18.09.96) JP  <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER)(JP/JP) 〒229 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)  <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてのみ) 福田保路(FUKUDA, Yasumichi)(JP/JP) 〒329-02 栃木県小山市乙女3-21-13-202 Tochigi, (JP) 寺島孜郎(TERASHIMA, Shiro)(JP/JP) 〒156 東京都世田谷区経堂2-27-4 Tokyo, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書			
<p><b>(54) Title:</b> INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF DUOCARMYCIN SA AND DERIVATIVES THEREOF, AND PROCESS FOR THE PRODUCTION OF THE INTERMEDIATES</p> <p><b>(54) 発明の名称</b> デュオカルマイシンSA及びその誘導体の製造中間体と製造方法</p> <p><b>(57) Abstract</b> Indole derivatives of general formulae (1), (2a) and (2b) and pyrroloindole derivatives of general formula (3) useful as intermediates for the preparation of duocarmycin SA and derivatives thereof which are expected to be useful as anticancer drugs; and a process for the preparation of these derivatives, wherein R<sup>1</sup> is an amino-protecting group; R<sup>2</sup> is a hydroxyl-protecting group; R<sup>3</sup> is a hydroxyl-protecting group; and R<sup>4</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear or branched lower alkyl or benzyl.</p> <div data-bbox="600 1386 1234 1638"><p>(1) (2a) (2b) (3)</p></div>				

(57) 要約

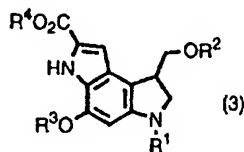
抗癌剤としての用途が期待されるデュオカルマイシンSA及びその誘導体の製造中間体である下記一般式(1)、一般式(2a)又は(2b)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

で表されるインドール誘導体及び

一般式(3)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

で表されるピロロインドール誘導体及びその製造方法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

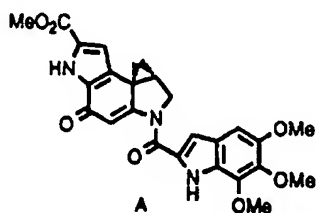
AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CJ	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

## 明細書

## デュオカルマイシン S A 及びその誘導体の製造中間体と製造方法

## 技術分野

本発明は抗癌剤としての用途が期待される下記式 A で表されるピロロインドール誘導体であるデュオカルマイシン S A 及びその誘導体の製造中間体と製造方法に関するものである。



## 背景技術

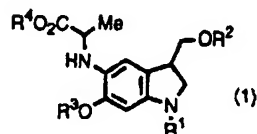
抗癌剤としての用途が期待されるデュオカルマイシン S A 並びにその誘導体の製造中間体と製造方法が開示されている（例えば「ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiotics)」43巻, 1037頁 (1990年)、同誌44巻, 1045頁 (1991年)、特開平2-177890号公報、特開平5-208979号公報、特開平7-53558号公報、「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)」114巻, 10056頁 (1992年)、「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」35巻, 2573頁 (1994年)、「ケミカル&ファーマシューティカル・ブレチン (Chem. Pharm. Bull.)」43巻, 1064頁 (1995年)）。

これらの従来知られているデュオカルマイシン S A 並びにその誘導体の製造方法のうち、発酵法による製造方法では生産効率が低く、化学合成による光学活性体の製造方法では多段階を要するか、あるいは製造中間体の光学分割が容易でないために光学活性なデュオカルマイシン S A 及びその誘導体を効率よく製造することは困難であった。

本発明の目的は抗癌剤としての用途が期待されるデュオカルマイシンSA及びその誘導体を効率よく製造するための製造中間体と製造方法を提供するところにある。

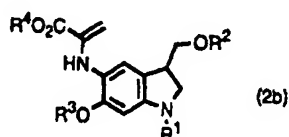
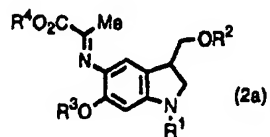
### 発明の開示

本発明者らは下記一般式(1)



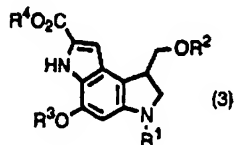
(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)、

下記一般式(2a)又は(2b)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^4$  は前記と同じ。)

及び下記一般式(3)

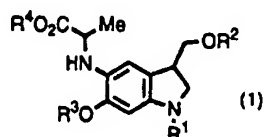


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^4$  は前記と同じ。)

で表されるデュオカルマイシンSA及びその誘導体の製造中間体であるインドール誘導体及びピロロインドール誘導体を提供する。

更に本発明者らは、

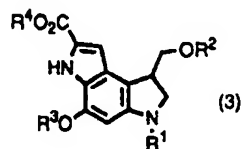
下記一般式 (1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ。)

で表されるインドール誘導体を酸化的に閉環させることを特徴とする

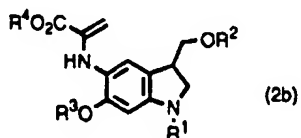
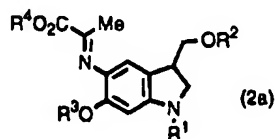
下記一般式 (3)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ)

で表されるデュオカルマイシン SA 及びその誘導体の製造中間体であるピロロインドール誘導体の製造方法、

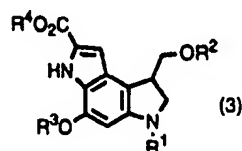
並びに下記一般式 (2a) 又は (2b)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ。)

で表されるインドール誘導体を酸化的に閉環させることを特徴とする

下記一般式 (3)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ)

で表されるデュオカルマイシンSA及びその誘導体の製造中間体であるピロロインドール誘導体の製造方法を提供する。

ここで $R^1$ のアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基及び $t$ -ブトキシカルボニル基などの $C_1 \sim C_6$ の鎖状又は分枝状低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基及び2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基などのハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルカルボニル基、ジ- (4-メトキシフェニル) メトキシカルボニル基、トリチルオキシカルボニル基及びフルオレニルメトキシカルボニル基などの置換あるいは無置換アラルキルオキシカルボニル基が用いられる。

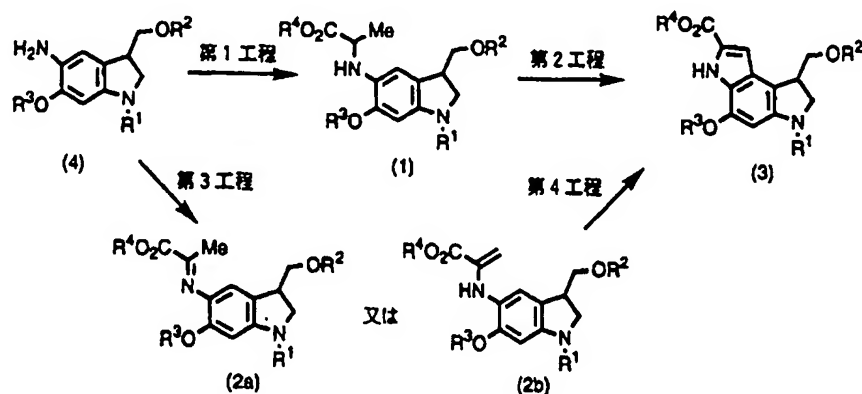
$R^2$ の水酸基の保護基としては、ホルミル基、アセチル基、メトキシアセチル基、フェノキシアセチル基及びピバロイル基などの $C_1 \sim C_6$ の鎖状ないしは分枝状の置換あるいは無置換低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、3-クロロベンゾイル基及び4-フェニルベンゾイル基などの置換あるいは無置換アリロイル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-クロロベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、ジ- (4-メトキシフェニル) メチル基及びトリチル基などの置換あるいは無置換アリールメチル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基の置換シリル基が用いられる。

$R^3$ の水酸基の保護基としては、メチル基及びエチル基などの $C_1 \sim C_6$ の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-クロロベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、ジ- (4-メトキシフェニル) メチル基及びトリチル基などの置換あるいは無置換アリールメチル基などが用いられる。

$R^4$ の $C_1 \sim C_6$ の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基としては、メチル基、

エチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基が用いられる。

本発明によれば、本発明化合物は以下の工程によって製造することができる。



#### 第1工程

本工程は、一般式(4)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、公知の方法(例えば「テトラヘドロン(Tetrahedron)」50巻, 2793頁(1994年)など)を参考にして行うことができる。

#### 第2工程

本工程は、一般式(1)で表される化合物を酸化的に閉環することにより、一般式(3)で表される化合物を製造する工程である。本工程の酸化的な閉環反応には、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウムなどのパラジウム塩、塩化ニッケル、酢酸ニッケルなどの遷移金属塩が単独で用いられ、好ましくは過マンガン酸カリウム、二酸化マンガ、過酸化ニッケル、硫酸銅、酸化銀などの酸化剤と併用され、酢酸、プロピオン酸、ジクロロ酢酸、シュウ酸、コハク酸、グルタル酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸、2,4-ジニトロ安息香酸、トルエンスルホン酸などの酸触媒、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩の存在下又は非存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては反応に関与しないものであればいかなるものでもよく、反応は20~150℃で円滑に進行する。

## 第3工程

本工程は、一般式(4)化合物から一般式(2a)又は(2b)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、公知の方法(例えば「ブレチン・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)」44巻, 474頁(1971年)など)を参考にして行うことができる。

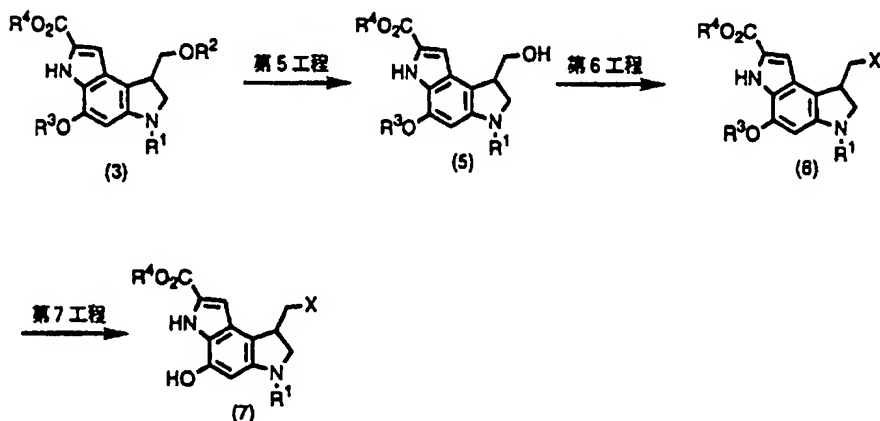
## 第4工程

本工程は、一般式(2a)又は(2b)で表される化合物を酸化的に閉環することにより、一般式(3)で表される化合物を製造する工程である。本工程の酸化的な閉環反応には、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウムなどのパラジウム塩、塩化ニッケル、酢酸ニッケルなどの遷移金属塩、四酢酸鉛、酢酸銅などの重金属塩が単独あるいは複合的に用いられ、トリフェニルホスフィン、トリオクチルホスフィンなどのホスフィン類、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのアンモニウム塩の存在下又は非存在下で行われる。反応に用いられる溶媒としては反応に関与しないものであればいかなるものでもよく、反応は20~150℃で円滑に進行する。

本発明によって製造される一般式(3)で表される化合物は、以下の工程によって一般式(5)、一般式(6)、一般式(7)で表される化合物へ導くことができ、第5~7工程は、いずれも公知の方法(例えば「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)」114巻, 10056頁(1992年)、特開平6-116269号公報など)を参考にして行うことができる。



7

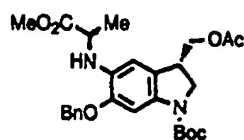


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ。Xはハロゲン原子を示す。)

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例をもって本発明の有用性を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例 1



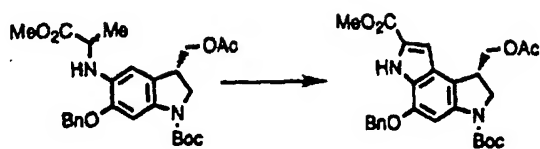
(3S)-3-アセトキシメチル-5-アミノ-6-ベンジルオキシ-1-tert-ブトキシカルボニルインドリン 4.95 g (12.0 mmol)、2-ブロモプロピオン酸メチル 1.61 ml (14.4 mmol) 及び 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン 3.09 g (14.4 mmol) をベンゼン 18 ml 中、90℃で50時間加熱還流した。反応液をベンゼンで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1)で精製して、(3S)-3-アセトキシメチル-5-[1-(メトキシカルボニル)エチル]アミノ-6-ベンジルオキシ-1-tert-ブトキシカルボニルインドリン

5. 82 g (97%) を得た。

HRMS:  $C_{27}H_{34}N_2O_7$  として計算値 498.2366

実測値 498.2387

## 実施例 2



(3S)-3-アセトキシメチル-5-[1-(メトキシカルボニル)エチル]アミノ-6-ベンジルオキシ-1-*tert*-ブトキシカルボニルインドリン 5.82 g (11.7 mmol)、酢酸パラジウム 5.24 g (23.4 mmol)、二酸化マンガン 1.52 g (17.5 mmol) 及び 4-ニトロ安息香酸 1.95 g (11.7 mmol) をジメチルアセタミド 500 ml 中、90℃で18時間加熱した。反応液を濃縮して酢酸エチルを加え、不溶物を濾去後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン:酢酸エチル=5:1→10:1) で精製して、(1S)-1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール-7-カルボン酸メチル 1.34 g (23%) を得た。融点: 128.5-129.5℃ (イソプロピルエーテル)

C                  H                  N

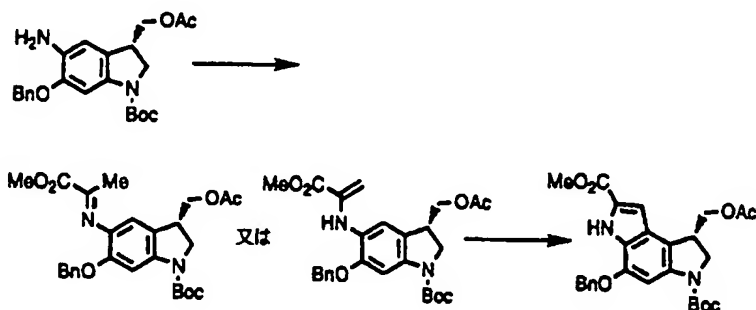
元素分析:  $C_{27}H_{30}N_2O_7$  として計算値 65.57    6.11    5.66

実測値 65.40    6.05    5.64

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58(9H, s), 2.10(3H, s), 3.80-3.92(2H, m), 3.92(3H, s), 4.06(1H, t, J=10.3Hz), 4.15(1H, dd, J=9.3, 11.2Hz), 4.48(1H, dd, J=5.4, 10.8Hz), 5.22(2H, s), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 7.39-7.48(5H, m), 7.82(1H, brs), 9.00(1H, s)

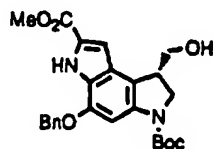
$[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$  (c 0.21, メタノール)

## 実施例 3



(3S)-3-アセトキシメチル-5-アミノ-6-ベンジルオキシ-1-tert-ブトキシカルボニルインドリン1. 24 g (3.0 mmol)、ピルビン酸メチル0.46 g (4.5 mmol)及び酢酸0.2 mlをベンゼン30 ml中、ディーンスタークを用いて5時間加熱環流した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた残渣に酢酸パラジウム1.35 g (6.0 mmol)を加えてジメチルアセタミド100 ml中、90℃で1時間加熱した。反応液を水にあけてトルエン-ヘキサン(5:1)で3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2.5:1)で精製して、(1S)-1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7-カルボン酸メチル0.15 g (10%)を得た。このものは実施例2で得られたものとスペクトルデータが一致した。

#### 参考例1



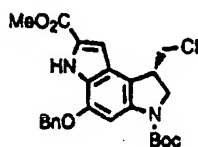
(1S)-1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7-カルボン酸メチル1.34 g (2.7 mmol)をメタノール30 mlに懸濁

して炭酸カリウム 0.75 g (5.4 mmol) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。20% クエン酸水溶液で中和して水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル＝5：1）で精製して、(1S)-5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7-カルボン酸メチル 1.14 g (93%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.44(1H, brs), 1.57(9H, s), 3.74(1H, m), 3.90(2H, m), 3.92(3H, s), 4.03(1H, dd, J=3.9, 11.7Hz), 4.16(1H, t, J=10.8Hz), 5.23(2H, s), 7.12(1H, s), 7.39-7.50(5H, m), 7.84(1H, brs), 9.01(1H, s)

$[\alpha]_D^{25} = -17.1^\circ$  (c 0.20, メタノール)

#### 参考例 2



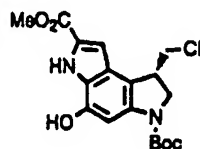
(1S)-5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7-カルボン酸メチル 256.5 mg (0.57 mmol)、トリフェニルホスフィン 297.4 mg (1.13 mmol) を無水ジクロロメタン 6 ml に溶解し、四塩化炭素 0.33 ml (3.40 mmol) を加えてアルゴン雰囲気下、暗所で 2 時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、ヘキサンで結晶化して、(1S)-5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7-カルボン酸メチル 245.3 mg (92%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.58(9H, s), 3.56(1H, t, J=9.8Hz), 3.88-3.97(2H, m), 3.93(3H, s), 4.09(1H, m), 4.19(1H, m), 5.22(2H, s), 7.08(1H, d, J=2.0Hz), 7.39-7.50

(5H, m), 7.81(1H, brs), 9.03(1H, s)

$[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ$  (c 0.18、メタノール)

### 参考例 3



(1S) - 5 - ベンジルオキシ - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1 - クロロメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - e] インドール - 7 - カルボン酸メチル 150.7 mg (0.32 mmol)、10%パラジウム炭素 90 mg をテトラヒドロフラン 4 ml に懸濁し、氷冷下 25% 酢酸アンモニウム水溶液 1 ml を滴下して 1 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、ヘキサンで結晶化して、(1S) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1 - クロロメチル - 5 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - e] インドール - 7 - カルボン酸メチル 115.9 mg (95%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.58(9H, s), 3.54(1H, t, J=9.8Hz), 3.87-3.94(2H, m), 3.96(3H, s), 4.06(1H, m), 4.17(1H, dd, J=9.3, 11.7Hz), 6.36(1H, brs), 7.08(1H, s), 7.64(1H, brs), 9.23(1H, brs)

$[\alpha]_D^{25} = -42.6^\circ$  (c 0.21、メタノール)

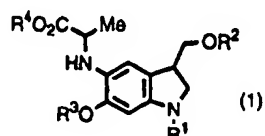
### 産業上の利用可能性

本発明によって製造される前記一般式 (1) 及び (2a) 又は (2b) で表されるインドール誘導体を酸化的に閉環することによって、抗癌剤としての用途が期待されるデュオカルマイシン SA 誘導体の製造中間体である、前記一般式 (3) で表されるピロロインドール誘導体を容易に製造することができる。前記一般式 (3) で表されるピロロインドール誘導体を用いて前記一般式 (6) で表される

ピロロインドール誘導体を製造することができ、さらに公知の方法を参考にしてデュオカルマイシンSAを製造することができる。本発明の製造方法によれば、光学活性な前記一般式(4)の化合物、例えば(3S)-3-アセトキシメチル-5-アミノ-6-ベンジルオキシ-1-ト-プトキシカルボニルインドリン(特開平7-89933号公報)を用いることにより、光学活性なデュオカルマイシンSAを容易に製造することができる。

## 請求の範囲

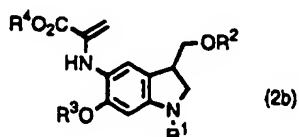
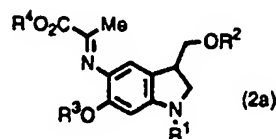
## 1. 下記一般式(1)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

で表されるインドール誘導体。

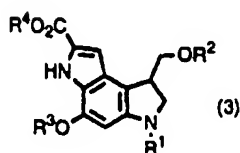
## 2. 下記一般式(2a)又は(2b)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

で表されるインドール誘導体。

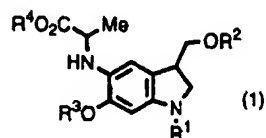
## 3. 下記一般式(3)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

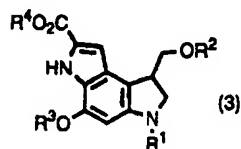
で表されるピロロインドール誘導体。

## 4. 下記一般式(1)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

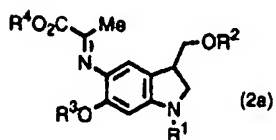
で表されるインドール誘導体を酸化的に閉環させることを特徴とする  
下記一般式(3)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ)

で表されるピロロインドール誘導体の製造方法。

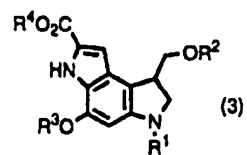
## 5. 下記一般式(2a)又は(2b)



(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基、 $R^2$  は水酸基の保護基、 $R^3$  は水酸基の保護基、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  の鎖状ないしは分枝状の低級アルキル基、ベンジル基を示す。)

で表されるインドール誘導体を酸化的に閉環させることを特徴とする  
下記一般式(3)





(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ)  
で表されるピロロインドール誘導体の製造方法。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**